



ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ

ΕΚΘΕΣΗ

Τυχαία Ευρήματα στην Έρευνα και την Κλινική Πράξη

Εισηγητές: Βασιλική Μολλάκη, Τάκης Βιδάλης



ΕΘΝΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΙΟΗΘΙΚΗΣ

Νεοφύτου Βάμβα 6, Τ.Κ. 10674, Αθήνα, τηλ. 210- 88.47.700, φαξ 210- 88.47.701

E-mail: secretariat@bioethics.gr, url: www.bioethics.gr



Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή.....	4
1.1. Τυχαία ευρήματα στη έρευνα της γενετικής	4
1.2. Τυχαία ευρήματα στην κλινική πράξη	5
2. Τα δεδομένα.....	6
2.1. Κατηγοριοποίηση των τυχαίων ευρημάτων στη γενετική	6
2.1.1. Τυχαία ευρήματα και η σημασία τους για την υγεία του ατόμου	6
2.1.2. Τυχαία ευρήματα και η κλινική τους χρησιμότητα.....	7
2.1.3. Τυχαία ευρήματα και διαθέσιμες θεραπείες	8
2.2. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της γνωστοποίησης τυχαίων ευρημάτων	8
2.3. Συγκριτική ανάλυση εκδοθέντων κειμένων για τα τυχαία ευρήματα.....	9
3. Τα ηθικά ζητήματα.....	12
3.1. Συναίνεση ύστερα από πληροφόρηση στην έρευνα	12
3.2 Συναίνεση ύστερα από πληροφόρηση στην κλινική πράξη	13
3.3 Το «καθήκον» του ερευνητή ή του ιατρού	13
3.4 Η ιδιοκτησία και το χρονικό διάστημα αποθήκευσης των γενετικών δεδομένων.....	14
3.5 Το απόρρητο των πληροφοριών και οι οικογενειακές σχέσεις.....	15
4. Η σχετική νομοθεσία.....	15
5. Προτάσεις.....	16
5.1 Τυχαία ευρήματα στη έρευνα.....	16
5.2 Τυχαία ευρήματα στην κλινική πράξη	17
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	18

1. Εισαγωγή

Κατά την τελευταία δεκαετία, το ζήτημα των «τυχαίων ευρημάτων» (incidental findings) που προκύπτουν τόσο κατά την κλινική πράξη όσο και κατά την έρευνα στον άνθρωπο, έχει προκαλέσει έντονο προβληματισμό στην επιστημονική κοινότητα. Οι νέες μοριακές τεχνολογίες που έχουν εισέλθει πλέον στην κλινική πράξη παράγουν συχνότερα τυχαία ευρήματα, με αποτέλεσμα να υπάρχει μεγαλύτερη ανάγκη για προσέγγιση του θέματος και κατευθυντήριες οδηγίες. Για τον λόγο αυτό, πολλοί ιατρικοί, επιστημονικοί φορείς και σύλλογοι έχουν διαμορφώσει σχετικά κανονιστικά κείμενα, τα οποία όμως δεν είναι πάντοτε σε συμφωνία. Η παρούσα Έκθεση, έχει ως σκοπό να παρουσιάσει μια συστηματική προσέγγιση με κριτήρια, βάσει των οποίων θα καταστεί δυνατή μια κατηγοριοποίηση και διαβάθμιση των τυχαίων ευρημάτων, να παραθέσει τους ηθικούς προβληματισμούς γύρω από το θέμα αυτό και την τρέχουσα σχετική νομοθεσία, καταλήγοντας σε προτάσεις.

1.1. Τυχαία ευρήματα στη έρευνα της γενετικής

Ο όρος «*τυχαία ευρήματα*» αναφέρεται στα ευρήματα που αφορούν σε ένα ορισμένο άτομο που συμμετέχει στην έρευνα, και πιθανώς έχουν σημασία για την υγεία του ή την αναπαραγωγή του, και ανακαλύπτονται κατά τη διάρκεια της έρευνας χωρίς όμως να εμπίπτουν στον αρχικό σκοπό της, στον οποίο έχει συναινέσει ο συμμετέχων στην έρευνα [1]. Για την περιγραφή των τυχαίων ευρημάτων συχνά χρησιμοποιούνται και οι όροι «*δευτερεύοντα ευρήματα*» (secondary findings) ή «*μη αναμενόμενα ευρήματα*» (unexpected findings).

Οι τεχνολογίες μαζικής και παράλληλης αλληλούχισης (Massively parallel DNA-sequencing technologies) [2] όπως η αλληλούχιση επόμενης γενιάς (Next Generation Sequencing, NGS), η αλληλούχιση των εξονίων του γονιδιώματος (Whole Exome Sequencing, WES) και η αλληλούχιση ολόκληρου του γονιδιώματος (Whole Genome Sequencing, WGS), επιτρέπουν την ταυτόχρονη μελέτη πολλών ή όλων των γονιδίων του ανθρώπινου γονιδιώματος και μάλιστα ταυτόχρονα σε πολλά δείγματα γενετικού υλικού σε σύντομο χρόνο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να

παράγεται μεγάλος όγκος γενετικών δεδομένων, των οποίων η διαχείριση δεν είναι εύκολη ούτε για τον επιστήμονα αλλά ούτε και για τον ασθενή ή τον συμμετέχοντα στην έρευνα.

Το κόστος των παραπάνω τεχνολογιών και ο χρόνος που απαιτείται για την ανάλυση μειώνεται και συνεπώς οι τεχνολογίες αυτές αναμένεται να εισέλθουν και να εφαρμόζονται ολοένα και σε μεγαλύτερο βαθμό στην καθημερινή κλινική πράξη [3] εγείροντας ηθικά ζητήματα σχετικά με το εάν και ποια τυχαία ευρήματα θα πρέπει να γνωστοποιούνται. Επιπλέον, ο τεράστιος όγκος των γενετικών δεδομένων που παράγονται από τις παραπάνω τεχνολογίες αλληλούχισης απαιτεί την ανάλυση με ειδικά προγράμματα πληροφορικής, γεγονός που δημιουργεί προκλήσεις για την εγκυρότητα, αξιολόγηση και ερμηνεία των γενετικών πληροφοριών σε κλινικό επίπεδο.

1.2. Τυχαία ευρήματα στην κλινική πράξη

Αρχικά, οι τεχνολογίες μαζικής και παράλληλης αλληλούχισης χρησιμοποιήθηκαν για ερευνητικούς σκοπούς, ενώ από το 2009 κι έπειτα άρχισαν να εφαρμόζονται και για κλινική διάγνωση σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών [4,5]. Έκτοτε, η εφαρμογή των τεχνολογιών επεκτάθηκε [6] φτάνοντας έως και τη χρήση τους για προγεννητικό έλεγχο σε ορισμένες χώρες [7]. Έτσι, είναι δυνατόν να προκύψουν τυχαία ευρήματα κατά την κλινική πράξη.

Παράλληλα, παλαιότερες τεχνολογίες που χρησιμοποιούνται για διαγνωστικούς σκοπούς όπως π.χ. το υπερηχογράφημα, η μαγνητική τομογραφία και η αξονική τομογραφία, εξελίσσονται και εφαρμόζονται καθημερινά. Η βελτίωση των παραπάνω μεθόδων μπορεί να οδηγήσει στην ανίχνευση π.χ. ενός όγκου ή ενός ανευρύσματος, τα οποία όμως αποτελούν τυχαία ευρήματα που δεν εμπίπτουν στον αρχικό σκοπό των ιατρικών εξετάσεων και στην αρχική κλινική εικόνα του ασθενούς [8].

2. Τα δεδομένα

2.1. Κατηγοριοποίηση των τυχαίων ευρημάτων στη γενετική

Οι τεχνολογίες μαζικής και παράλληλης αλληλούχισης παράγουν γενετικές πληροφορίες, οι οποίες είναι γενικά σύνθετες ιδιαίτερα όταν πρόκειται για πολυγονιδιακές ασθένειες. Συγκεκριμένα, ανιχνεύουν αλλαγές (παραλλαγές) στο DNA, οι οποίες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν βάσει κριτηρίων και να αντιμετωπιστούν διαφορετικά ως τυχαία ευρήματα.

2.1.1. Τυχαία ευρήματα και η σημασία τους για την υγεία του ατόμου

Βάσει της σημασίας που έχουν οι γενετικές παραλλαγές για την υγεία του ατόμου (και άρα τα αντίστοιχα τυχαία ευρήματα), αυτές μπορούν να διαχωριστούν σε:

- *Μεταλλάξεις*, δηλαδή παραλλαγές στο DNA, για τις οποίες είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την ανάπτυξη μιας ασθένειας, κυρίως για τις μονογονιδιακές ασθένειες. Ωστόσο, μεταξύ των μεταλλάξεων υπάρχουν σημαντικές διαφορές ως προς την διαγνωστική ή προγνωστική τους αξία αλλά και ως προς το εάν δικαιολογούν ή όχι συγκεκριμένες κλινικές αποφάσεις, κυρίως όμως σε ότι αφορά στις πολυγονιδιακές (ή σύνθετες) ασθένειες.
- Παραλλαγές στο DNA που δεν έχουν άμεσο αντίκτυπο στην υγεία των ατόμων που τις φέρουν (π.χ. για τους φορείς συγκεκριμένων μεταλλάξεων που κληρονομούνται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, όπως η κυστική ίνωση) αλλά δύναται να παίξουν ρόλο στις αποφάσεις ζωής του ατόμου, όπως η δημιουργία ή όχι οικογένειας καθώς και στις αποφάσεις αναπαραγωγής, όπως π.χ. την προσφυγή σε εξωσωματική γονιμοποίηση προκειμένου να αποφευχθεί η γέννηση ενός παιδιού με τη νόσο.
- Παραλλαγές στο DNA που είναι φυσιολογικές μεταξύ διαφορετικών ατόμων (*πολυμορφισμοί*), οι οποίες δύναται να δρουν συνεργιστικά και να σχετίζονται με αυξημένη προδιάθεση για μία νόσο.

- Παραλλαγές στο DNA που σχετίζονται με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του ατόμου, όπως το χρώμα ματιών και τη γενεαλογία (καταγωγή) του αλλά όχι με την υγεία του.
- Παραλλαγές στο DNA που σχετίζονται με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που έχουν προσωπικές αλλά και νομικές προεκτάσεις, όπως η γενεαλογία, η πατρότητα και η αιμομιξία. Ιδιαίτερα η μη-συμβατή πατρότητα αποτελεί ένα από τα συχνότερα τυχαία ευρήματα στις γενετικές εξετάσεις και προβληματίζουν τους επιστήμονες διότι αν και δεν αφορούν στην υγεία του ασθενούς άμεσα, ωστόσο την αφορούν έμμεσα εξαιτίας του δικαιώματος που έχει ο ασθενής στα γενετικά του δεδομένα.

2.1.2. Τυχαία ευρήματα και η κλινική τους χρησιμότητα

Το κριτήριο της *κλινικής χρησιμότητας* (clinical utility) περιλαμβάνει την ύπαρξη επαρκών δεδομένων ώστε αυτά να δικαιολογούν μια επιλογή και μια πράξη είτε για τη θεραπεία ή την πρόληψη μιας ασθένειας. Συνεπώς, τα τυχαία ευρήματα μπορούν να διαχωριστούν σε:

- Παραλλαγές στο DNA (και άρα ευρήματα) που αποδεδειγμένα μέσω μελετών επιδρούν στην ανάπτυξη μιας ασθένειας ή καθορίζουν την ανταπόκριση του ασθενούς σε μια θεραπευτική αγωγή ή έχουν προγνωστική αξία. Ωστόσο, όταν πρόκειται για πολυγονιδιακές ασθένειες, δεν είναι ξεκάθαρο εάν για παράδειγμα ένα τυχαίο εύρημα που σχετίζεται με 20% αυξημένο κίνδυνο για καρδιοαγγειακά νοσήματα, επαρκεί ώστε να ληφθεί μια θεραπευτική απόφαση ή να μεταβληθεί η κλινική διαχείριση.
- Παραλλαγές στο DNA «*αγνώστου κλινικής σημασίας*», για τις οποίες είτε δεν είναι γνωστό είτε δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή δεδομένα και μελέτες που να δείχνουν εάν εμπλέκονται με οποιοδήποτε τρόπο στην ανάπτυξη μιας ασθένειας ή στην ανταπόκριση ενός ασθενή σε μια συγκεκριμένη θεραπεία. Στην παρούσα φάση, τα τυχαία ευρήματα αγνώστου κλινικής σημασίας αποτελούν και τη μεγαλύτερη πρόκληση για τους επιστήμονες, για το εάν και ποια θα πρέπει να ανακοινώνονται στους ασθενείς.

2.1.3. Τυχαία ευρήματα και διαθέσιμες θεραπείες

Οι παραλλαγές του DNA που ανιχνεύουν οι τεχνολογίες μαζικής και παράλληλης αλληλούχισης και τα τυχαία ευρήματα που μπορεί να προκύψουν κατηγοριοποιούνται επίσης ανάλογα με το εάν εμπλέκονται σε ασθένειες για τις οποίες υπάρχουν ήδη διαθέσιμες θεραπείες ή όχι. Αναμφισβήτητα, ένα τυχαίο εύρημα που σχετίζεται με την ανάπτυξη μιας ασθένειας, αντιμετωπίζεται διαφορετικά εάν υπάρχει ήδη θεραπεία για αυτήν, και το άμεσο όφελος που θα έχει ο ασθενής από τη θεραπεία συνηγορεί υπέρ της ενημέρωσής του. Ωστόσο, αν και ένα τυχαίο εύρημα μπορεί με βεβαιότητα να οδηγεί σε ασθένεια, η διαχείρισή του δεν είναι εύκολη όταν δεν υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία για αυτήν. Χαρακτηριστικό παράδειγμα τέτοιων ευρημάτων είναι γενετικές παραλλαγές που αποδεδειγμένα οδηγούν σε νευροεκφυλιστικές νόσους, όπως η χορεία του Huntington, αλλά δεν υπάρχουν αποτελεσματικές θεραπείες.

2.2. Πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα της γνωστοποίησης τυχαίων ευρημάτων

Πολλοί είναι οι λόγοι που έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία, τόσο υπέρ όσο και κατά της γνωστοποίησης των τυχαίων ευρημάτων, οι οποίοι συνοψίζονται σε δύο ανασκοπήσεις των Christenhusz *et al.*, 2013 [9] και Lohn *et al.*, 2014 [10]. Τα πλεονεκτήματα της ενημέρωσης του ασθενούς ή του συμμετέχοντα στην έρευνα για τα τυχαία ευρήματα περιλαμβάνουν:

- Το όφελος για τον ασθενή ή τον συμμετέχοντα στην έρευνα και η πιθανή ευκαιρία για πρόληψη ή θεραπεία.
- Το δικαίωμα του ίδιου του ασθενούς ή του συμμετέχοντα στην έρευνα στα γενετικά του δεδομένα και στη διαχείριση της γενετικής πληροφορίας.
- Στην έρευνα, η ενημέρωση του συμμετέχοντα για τυχαία ευρήματα υποστηρίζει την αμοιβαιότητα.

Ανάμεσα στα μειονεκτήματα της ενημέρωσης του ασθενούς ή του συμμετέχοντα στην έρευνα για τα τυχαία ευρήματα συγκαταλέγονται:

- Η κατάλυση του δικαιώματος του ασθενούς ή του συμμετέχοντα στην έρευνα στον αυτοκαθορισμό και την αυτονομία του.
- Η κατάλυση του δικαιώματος του ασθενούς ή του συμμετέχοντα στην έρευνα στην άγνοια (το δικαίωμα να μην γνωρίζει).
- Οι επιπτώσεις των τυχαίων ευρημάτων σε άλλα μέλη της οικογένειας ή ακόμα και σε σχετικές πληθυσμιακές ομάδες.
- Ο στιγματισμός και η διάκριση κατά του ασθενούς ή του συμμετέχοντα στην έρευνα εξαιτίας των γενετικών του χαρακτηριστικών.
- Το ψυχικό και ψυχολογικό κόστος για το βάρος και τη διαχείριση της γενετικής πληροφορίας.
- Το οικονομικό κόστος που έχει η διερεύνηση του τυχαίου ευρήματος και η παρακολούθηση του ασθενούς ή του συμμετέχοντα στην έρευνα.

2.3. Συγκριτική ανάλυση εκδοθέντων κειμένων για τα τυχαία ευρήματα

Το 2013, το Αμερικανικό Κολλέγιο Ιατρικών Γενετιστών και Γονιδιωματικής (American College of Medical Genetics and Genomics, USA) εξέδωσε προτάσεις για τα τυχαία ευρήματα στην κλινική πράξη [11]. Στη σχετική έκθεση, το ACMG κατήρτισε έναν «ελάχιστο κατάλογο» που περιλάμβανε 58 γονίδια για τα οποία, εάν υπάρχει κάποιο τυχαίο εύρημα, τότε αυτό θα πρέπει να γνωστοποιείται στον ιατρό που ζήτησε τη γενετική εξέταση, ανεξάρτητα από την επιθυμία του ασθενούς και την ηλικία του. Τα γονίδια που περιλήφθησαν στον κατάλογο σχετίζονται με ασθένειες για τις οποίες υπάρχει θεραπεία ή μπορεί να προληφθούν, ενώ το ACMG αναγνώρισε ότι «δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με την κλινική χρησιμότητα που να υποστηρίξουν πλήρως τις εν λόγω συστάσεις» και πρότεινε την τακτική αναθεώρηση της λίστας αυτής.

Ωστόσο, οι προτάσεις του ACMG δέχτηκαν μεγάλη κριτική κυρίως ως προς το ότι δεν υπάρχει σεβασμός του δικαιώματος αυτοκαθορισμού του ασθενούς και του δικαιώματος στην άγνοια, ότι δεν υπάρχει η επιλογή για άρνηση ενημέρωσης εάν το επιθυμεί ο ασθενής (το λεγόμενο “opt out”) και ότι δεν αποκλείεται η γνωστοποίηση τυχαίων ευρημάτων σε παιδιά, ακόμη και για ασθένειες που

εκδηλώνονται στην ενήλικη ζωή [12-15]. Το 2014, ακολούθησε συμπληρωματική έκθεση του ACMG, σύμφωνα με την οποία ο ασθενής μπορεί να επιλέξει εάν επιθυμεί να λαμβάνει πληροφορίες για τυχόν τυχαία ευρήματα ή όχι.¹ Συνολικά πολλοί φορείς, ενώσεις και επιστημονικές εταιρείες εξέδωσαν προτάσεις για τα τυχαία ευρήματα, ενδεικτικά αναφέρονται:

- Joint Committee on Medical Genetics (UK) [17].
- The Association of Genetic Nurses and Counsellors (UK & Ireland) [18].
- The Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, Bioethics Commission on Incidental Findings (USA) [19].
- The Association for Molecular Pathology (USA) [20].
- The European Society for Human Genetics (Europe) [21].
- Joint Report of Representatives of Research Imaging Centres, Professional Societies, Regulatory Bodies, Funding Organisations, Royal Colleges involved in Research imaging and Patient (UK) [22].
- The Royal College of Pathologists Australasia (Australasia) [23].
- The Human Genetics Society of Australasia (Australasia) [24].
- The PHG Foundation project (UK) [25].

Οι βασικές προτάσεις των φορέων αυτών συνοψίζονται και σχολιάζονται στον Πίνακα 1.

¹ ACMG Releases Member Survey Results on Secondary Findings and Reinforces Earlier Recommendations in New Policy Statement on Secondary Findings.

Πίνακας 1. Βασικές προτάσεις φορέων για τα τυχαία ευρήματα (ΤΕ).

Φορέας	Βασικές προτάσεις	Σχόλια
Joint Report of Representatives of Research Imaging 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Πρέπει να γνωστοποιούνται ΤΕ που έχουν σημασία για την αποφυγή ασθένειας ή βλάβης στον συμμετέχοντα στην έρευνα • Οι συμμετέχοντες που δεν επιθυμούν να ενημερωθούν για ΤΕ ενθαρρύνονται να μην συμμετάσχουν στην έρευνα 	
Joint Committee on Medical Genetics 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Κατά τη διαδικασία της συναίνεσης θα πρέπει να συζητείται η πιθανότητα των ΤΕ 	
The PHG Foundation Project 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Πρέπει να πραγματοποιείται όσο το δυνατό στοχευμένη ανάλυση ώστε να μειώνεται ο αριθμός των ΤΕ 	Προτείνεται μια διαφορετική προσέγγιση με στόχο τη μείωση των ΤΕ
American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Καταρτίστηκε κατάλογος με 58 γονίδια • Τα ΤΕ σε αυτά τα γονίδια πρέπει να ανακοινώνονται ανεξαρτήτως ηλικίας και επιθυμίας του ασθενούς 	Δέχθηκε πολλές κριτικές κυρίως για την αδυναμία σεβασμού του αυτοκαθορισμού του ασθενούς
The Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Κατά τη διαδικασία της συναίνεσης θα πρέπει να συζητείται η πιθανότητα των ΤΕ, εάν και πώς θα ανακοινώνονται 	
European Society for Human Genetics (ESHG) 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Πρέπει να πραγματοποιείται όσο το δυνατό στοχευμένη ανάλυση ώστε να μειώνεται ο αριθμός των ΤΕ 	Προτείνεται μια διαφορετική προσέγγιση με στόχο τη μείωση των ΤΕ
The Human Genetics Society of Australasia (HGSA) 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Οι προτάσεις του ACMG πρέπει να υιοθετηθούν με προσοχή 	Άσκησε κριτική στην έκθεση του ACMG του 2013
American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Προστέθηκε η επιλογή opt-out (ο ασθενής δηλώνει εάν δεν επιθυμεί να ενημερωθεί για ΤΕ) 	Η συμπληρωματική έκθεση του 2014 θεωρήθηκε αναγκαία μετά τις αντιδράσεις που προκάλεσε η έκθεση του 2013
Association of Genetic Nurses and Counsellors 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Μετά από γενετική συμβουλευτική ο ασθενής επιλέγει εάν επιθυμεί να ενημερωθεί για τα ΤΕ • Ενημέρωση για ΤΕ σύμφωνα με την έκθεση του Joint Committee on Medical Genetics • Τα παιδιά δεν θα πρέπει να ελέγχονται για ασθένειες που εκδηλώνονται κατά την ενήλικη ζωή 	Άσκησε κριτική στην έκθεση του ACMG του 2013
The Royal College of Pathologists Australasia (RCPA) 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Κατά τη διαδικασία της συναίνεσης πρέπει να συζητείται η πιθανότητα των ΤΕ και ο ασθενής/συμμετέχων στην έρευνα να ενημερώνεται για την πολιτική που ακολουθείται από το Εργαστήριο 	
Association for Molecular Pathology (AMP) 2015	<ul style="list-style-type: none"> • Κατά τη διαδικασία της συναίνεσης θα πρέπει να συζητείται η πιθανότητα των ΤΕ και ο ασθενής επιλέγει εάν επιθυμεί να ενημερωθεί ή όχι 	Σε συμφωνία με τη συμπληρωματική έκθεση του ACMG 2014

3. Τα ηθικά ζητήματα

Τα βασικά ηθικά ζητήματα που συνδέονται με τα τυχαία ευρήματα αφορούν κυρίως στην αυτονομία του ασθενούς ή του συμμετέχοντα στην έρευνα και στο «καθήκον» του ιατρού ή του ερευνητή να ενημερώσει για την πληροφορία που γνωρίζει προς όφελος της υγείας του ενδιαφερομένου.

3.1. Συναίνεση ύστερα από πληροφόρηση στην έρευνα

Πρωταρχικό θέμα στη συναίνεση του συμμετέχοντα στην έρευνα ύστερα από πληροφόρηση (informed consent) είναι πόσο συγκεκριμένος ή ευρύς θα πρέπει να είναι ο σκοπός της έρευνας, ο οποίος θα καθορίσει και εάν ένα εύρημα είναι τυχαίο ή όχι. Κατά πόσο όμως ένας γενικός σκοπός μιας έρευνας καθιστά τη συναίνεση ύστερα από πληροφόρηση πραγματική καθώς ο συμμετέχων δεν γνωρίζει σε τι ακριβώς συναινεί;

Ασφαλώς και η αυτονομία του ατόμου ορίζει εάν το ίδιο το άτομο επιθυμεί να γνωρίζει «τα πάντα», «ορισμένα» ή «τίποτα» για τα αποτελέσματα μιας έρευνας και συνεπώς και για τα τυχαία ευρήματα που πιθανόν να προκύψουν. Στην πρώτη περίπτωση, ο συμμετέχων στην έρευνα επιθυμεί να ενημερώνεται για το σύνολο των αποτελεσμάτων της έρευνας και για όλες τις πληροφορίες που αφορούν στην υγεία του. Στη δεύτερη περίπτωση, όμως, τα ηθικά διλήμματα είναι πολλαπλά και αφορούν στις προϋποθέσεις που καθορίζουν ποια από τα τυχαία ευρήματα θα γνωστοποιηθούν στον ενδιαφερόμενο. Για παράδειγμα, ο συμμετέχων στην έρευνα ενημερώνεται μόνο για τα τυχαία ευρήματα των οποίων την κλινική σημασία γνωρίζουμε ή μόνο για αυτά που οδηγούν σε ασθένειες με υπάρχουσες θεραπείες; Στην τελευταία περίπτωση, το δικαίωμα στην άγνοια επιτρέπει στο άτομο να συμμετάσχει σε μια στην έρευνα χωρίς περαιτέρω ενημέρωση για τα αποτελέσματά της.

Ωστόσο σε πολλές περιπτώσεις, η συμμετοχή στην έρευνα δεν προϋποθέτει και τη γνωστοποίηση προσωπικών αποτελεσμάτων στους συμμετέχοντες. Τα

έντυπα συναίνεσης ύστερα από πληροφόρηση ποικίλουν και κατά περίπτωση είτε δεν αναφέρουν τίποτα σχετικό ή αναφέρουν ρητά τη μη-γνωστοποίηση προσωπικών πληροφοριών σε όσους παίρνουν μέρος στην έρευνα ή αναφέρουν ότι θα γνωστοποιηθούν μόνο τα γενικά συμπεράσματα της έρευνας.²

Η συμμετοχή παιδιών στην έρευνα και η συμμετοχή ατόμων που είναι ανίκανα να συναινέσουν αποτελούν ειδικές περιπτώσεις, οι οποίες θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τη γνωστοποίηση ή μη των τυχαίων ευρημάτων.

3.2 Συναίνεση ύστερα από πληροφόρηση στην κλινική πράξη

Όπως και στην περίπτωση των τυχαίων ευρημάτων στην έρευνα, έτσι και στην κλινική πράξη τίθεται το θέμα της κατάλληλης και πλήρους ενημέρωσης του ασθενούς για τα πιθανά τυχαία ευρήματα πριν τη διενέργεια των εξετάσεων. Αξίζει εδώ να παρατηρήσουμε δύο σημεία:

Αφ' ενός, η έλλειψη χρόνου στην καθημερινή ιατρική πράξη αποτελεί τροχοπέδη στην ενημέρωση του ασθενούς.

Αφ' ετέρου, η έννοια του «τυχαίου» σημαίνει ότι η πρόβλεψη πιθανών ευρημάτων δεν είναι πάντοτε εφικτή: τυχαία ευρήματα είναι και τα «απρόβλεπτα», ενημέρωση για τα οποία δεν είναι εξ ορισμού δυνατή.

3.3 Το «καθήκον» του ερευνητή ή του ιατρού

Τα τυχαία ευρήματα μιας μελέτης είναι δυνατόν να φέρουν τον ερευνητή ή τον ιατρό αντιμέτωπο με το καθήκον που έχουν να κοινοποιήσουν στον ενδιαφερόμενο τις πληροφορίες που έχουν για τη υγεία του. Μελέτες έχουν δείξει ότι, ακόμη και στην περίπτωση που ο συμμετέχων στην έρευνα έχει επιλέξει να μην

² Allen C, Foulkes WD. Qualitative thematic analysis of consent forms used in cancer genome sequencing. BMC Med Ethics. 2011 Jul 19;12:14.

ενημερωθεί για τυχαία ευρήματα, πολλοί ιατροί ή ερευνητές νιώθουν υποχρέωση να ενημερώσουν τον ενδιαφερόμενο για ένα εύρημα με κλινική σημασία.³

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο ερευνητής ή ο ιατρός νιώθει ευθύνη για την εμπιστοσύνη που του έδειξε ο ενδιαφερόμενος με τη συμμετοχή του στην έρευνα και το όφελος για τον ενδιαφερόμενο φαίνεται να υπερτερεί της αυτονομίας του και της επιλογής του να μην γνωρίζει.⁴

3.4 Η ιδιοκτησία και το χρονικό διάστημα αποθήκευσης των γενετικών δεδομένων

Στον προβληματισμό για το εάν θα πρέπει να κοινοποιούνται τα τυχαία ευρήματα στον ενδιαφερόμενο, καίριο ερώτημα αποτελεί σε ποιον ανήκουν τα δεδομένα, και άρα και τα τυχαία ευρήματα, που παράγονται από τις γενετικές εξετάσεις. Ορισμένοι θεωρούν ότι ο ερευνητής ή ο ιατρός έχει καθήκον να ενημερώσει για τα ευρήματα που προκύπτουν εφόσον αυτά προκύπτουν από την ανάλυση γενετικού υλικού που ανήκει στον συμμετέχοντα στην έρευνα.^{5,6} Πάντως, όταν ο ασθενής έχει ασκήσει το δικαίωμα της άγνοιας, τα ευρήματα που τυχόν θα προκύψουν συνιστούν ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα, ο έλεγχος των οποίων παραμένει αβέβαιος.

Τα νέα επιστημονικά δεδομένα και οι νέες τεχνολογίες που θα αναπτυχθούν στο μέλλον, οι οποίες θα παρουσιάζουν μειωμένο κόστος, θα επιτρέψουν την περαιτέρω ανάλυση του γενετικού υλικού που έχει αποθηκευθεί. Συνεπώς, ο χρόνος αποθήκευσης του γενετικού υλικού ή/και των γενετικών δεδομένων που έχουν παραχθεί εγείρουν επίσης σημαντικά ζητήματα βιοηθικής.

³ N.R. Downing, J.K. Williams, S. Daack-Hirsch, *et al.*, Genetics specialists' perspectives on disclosure of genomic incidental findings in the clinical setting, *Patient Educ. Couns.* 90 (2013) 133e138.

⁴ J.K. Williams, S. Daack-Hirsch, M. Driessnack, *et al.*, Researcher and institutional review board chair perspectives on incidental findings in genomic research, *Genet. Test Mol. Biomarkers* 16 (2012) 508e513.

⁵ Miller, F. A., Hayeems, R. Z., Bombard, Y., Little, J., Carroll, J. C., Wilson, B., *et al.* (2009). Clinical obligations and public health programmes: healthcare provider reasoning about managing the incidental results of newborn screening. *Journal of Medical Ethics*, 35, 626–634.

⁶ Fernandez CV, Strahlendorf C, Avard D, Knoppers BM, O'Connell C, Bouffet E, Malkin D, Jabado N, Boycott K, Sorensen PH. Attitudes of Canadian researchers toward the return to participants of incidental and targeted genomic findings obtained in a pediatric research setting. *Genet Med.* 2013 Jul;15(7):558-64.

3.5 Το απόρρητο των πληροφοριών και οι οικογενειακές σχέσεις

Τα τυχαία ευρήματα που έχουν γενετική/κληρονομική βάση δεν αφορούν μόνο τον συμμετέχοντα στην έρευνα ή τον ασθενή που εξετάζεται αλλά και τα συγγενικά του πρόσωπα. Κατά πρώτον, ο ενδιαφερόμενος αντιμετωπίζει το δίλημμα εάν θα πρέπει να ενημερώσει και να συζητήσει τα αποτελέσματα αυτά με άλλα μέλη της οικογένειάς του. Κατά δεύτερον, το ίδιο δίλημμα πιθανόν να αντιμετωπίζει και ο ερευνητής και ο ιατρός, σκεπτόμενοι το συμφέρον του ενδιαφερομένου αλλά και των συγγενών του. Πάντως, δεν μπορεί να αγνοηθεί το δικαίωμα στην άγνοια που έχουν οι συγγενείς, ιδιαίτερα στην περίπτωση των παιδιών.

4. Η σχετική νομοθεσία

Ειδική νομοθεσία για τα τυχαία ευρήματα διεθνώς δεν υπάρχει. Στη χώρα μας, ο Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας (ν. 3418/2005) αναφέρεται ρητά στο καθήκον αλήθειας του θεράποντα ιατρού και μάλιστα γενικώς «για την πραγματική κατάσταση της υγείας του [ασθενούς]» (άρθ. 11 παρ. 1).

Από την άλλη πλευρά, ο Κώδικας τονίζει το καθήκον του θεράποντα να σέβεται την επιθυμία του ασθενούς να μην ενημερωθεί (επομένως να μην του γνωστοποιηθούν και τυχαία ευρήματα), η οποία πάντως δεν μπορεί να εικάζεται, αλλά πρέπει να είναι ρητά εκφρασμένη (άρθ. 11 παρ. 2). Το δικαίωμα στην «άγνοια» έχει και υπερνομοθετική ισχύ, καθώς προβλέπεται ρητά και από τη Σύμβαση του Οβιέδο (ν. 2619/1998).

Τα τυχαία ευρήματα αποτελούν, εξ άλλου, ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα, υπό την έννοια της σχετικής νομοθεσίας (ν. 2472/1997), η επεξεργασία των οποίων επιτρέπεται εφ' όσον διενεργείται από ιατρό, υπό τους όρους της προστασίας του ιατρικού απορρήτου (άρθ. 7 Α). Πάντως, η λήψη σχετικής άδειας από την Αρχή Προστασίας Δεδομένων είναι απαραίτητη προϋπόθεση της επεξεργασίας, εφ' όσον αυτή διενεργείται σε νομικά πρόσωπα (νοσοκομεία, μονάδες υγείας, ερευνητικά εργαστήρια κ.λπ.). Στην περίπτωση που το υποκείμενο των δεδομένων έχει ασκήσει

το δικαίωμα άγνοιας, παραμένει αμφίβολο αν είναι δυνατή η επεξεργασία των δεδομένων αυτών (εκτός του πλαισίου που καλύπτει το ιατρικό απόρρητο), όσο δεν υπάρχει γραπτή συναίνεση (άρθ. 5, 7), αφού το τελευταίο προϋποθέτει γνώση των δεδομένων από τον ενδιαφερόμενο.

Τέλος, τυχαία ευρήματα που μπορεί να ενδιαφέρουν την υγεία και των συγγενών του προσώπου (π.χ. γενετικά), δεν μπορούν να αντιμετωπισθούν νομικά υπό το πρίσμα του καθήκοντος αλήθειας του ιατρού, αφού αυτός δεν είναι «θεράπων» ως προς τους συγγενείς. Εν προκειμένω, μόνη λύση είναι η ενημέρωση του ιατρού των συγγενών (εφ' όσον είναι γνωστός), ώστε να χειρισθεί εκείνος τα ευρήματα, στο πλαίσιο του ιατρικού απορρήτου που καλύπτει τις μεταξύ τους σχέσεις. Περίπτωση στοιχειοθέτησης ιατρικής ευθύνης για παράλειψη ενημέρωσης των συγγενών δεν προκύπτει.

5. Προτάσεις

5.1 Τυχαία ευρήματα στη έρευνα

1. Πριν τη συμμετοχή στην έρευνα, ο ερευνητής θα πρέπει να ενημερώνει κατάλληλα τον συμμετέχοντα για όλες τις πιθανές κατηγορίες των αποτελεσμάτων που μπορεί να προκύψουν, συμπεριλαμβάνοντας και τα πιθανά τυχαία ευρήματα. Ιδιαίτερη έμφαση θα πρέπει να δίνεται στα ευρήματα αγνώστου κλινικής σημασίας και στα ευρήματα που προβλέπουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μιας ασθένειας προκειμένου ο ενδιαφερόμενος, ύστερα από πλήρη ενημέρωση, να μπορεί να πάρει συνειδητές αποφάσεις για το εάν επιθυμεί να ενημερωθεί ή όχι.
2. Το έντυπο της συναίνεσης θα πρέπει να περιλαμβάνει επιλογή για το εάν ο ενδιαφερόμενος επιθυμεί μελλοντική επαφή και επικοινωνία με τον ερευνητή, ώστε να ενημερωθεί για τα τυχαία ευρήματα που πιθανόν να προκύψουν.
3. Για τη συμμετοχή των παιδιών στην έρευνα δεν συνιστάται η γνωστοποίηση τυχαίων ευρημάτων για τα οποία δεν υπάρχει επείγουσα ιατρική ανάγκη και δεν

έχουν άμεσο θεραπευτικό όφελος για το ίδιο το παιδί. Η κοινοποίηση των τυχαίων ευρημάτων στα παιδιά θα πρέπει να αναβάλλεται έως ότου το παιδί είναι σε θέση να συναινέσει και να αποφασίσει.

4. Είναι εξαιρετικά σημαντικό τα τυχαία ευρήματα να κατηγοριοποιούνται ανάλογα με την παθογένειά τους, στο μέτρο του δυνατού. Κρίνεται αναγκαία η διάκριση μεταξύ των γενετικών δεδομένων που με βεβαιότητα οδηγούν σε ασθένεια (παθογόνα), αυτών που συνδυαστικά με άλλα ευρήματα ή με περιβαλλοντικούς παράγοντες αυξάνουν τις πιθανότητες για μια ασθένεια και εκείνων με άγνωστη κλινική σημασία ή άγνωστη συσχέτιση με συγκεκριμένο φαινότυπο.
5. Τέλος, κρίνεται αναγκαία η κατάλληλη εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας που εμπλέκονται στην έρευνα, προκειμένου η ενημέρωση κατά τη διαδικασία της συναίνεσης να μη διαπεραιώνεται τυπικά, αλλά ουσιαστικά, με βάση την πλήρη ενημέρωση και τον σεβασμό της αυτονομίας του συμμετέχοντα στην έρευνα.

5.2 Τυχαία ευρήματα στην κλινική πράξη

1. Για τη διαχείριση των τυχαίων ευρημάτων κατά την κλινική πράξη, τονίζεται η σημασία της πλήρους ενημέρωσης του ασθενούς για τα πιθανά αποτελέσματα, όπως και στην περίπτωση συμμετοχής στην έρευνα. Κρίνεται απαραίτητο, ακόμη και στις ιατρικές εξετάσεις ρουτίνας όπως π.χ. μια μαγνητική τομογραφία, ο ασθενής να έχει κατανοήσει την πιθανότητα τυχαίων ευρημάτων ώστε να κρίνει ο ίδιος εάν επιθυμεί να του γνωστοποιηθούν τα αποτελέσματα που δεν εμπίπτουν στον αρχικό σκοπό της εξέτασης.
2. Στην περίπτωση που ο ασθενής δεν επιθυμεί να ενημερωθεί για τα τυχαία ευρήματα μιας ιατρικής εξέτασης, ο ιατρός που διενεργεί την εξέταση θα πρέπει να σεβαστεί το δικαίωμα στην άγνοια. Ωστόσο, ο ιατρός που διενεργεί την εξέταση έχει υποχρέωση να ενημερώσει τον θεράποντα ιατρό του ασθενούς για τα τυχαία ευρήματα που προέκυψαν και χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης. Ο θεράπων ιατρός θα κρίνει εάν και με ποιον τρόπο θα χρησιμοποιηθούν οι πληροφορίες αυτές για την υγεία τους ασθενούς.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wolf S, Lawrenz F, Nelson C *et al.* Managing Incidental Findings in Human Subjects Research: Analysis and Recommendations. *J Law Med Ethics* 2008;36:219-211.
2. Moorthie S, Mattocks CJ, Wright CF. Review of massively parallel DNA sequencing technologies. *Hugo J.* 2011 Dec;5(1-4):1-12.
3. Biesecker LG: Opportunities and challenges for the integration of massively parallel genomic sequencing into clinical practice: lessons from the ClinSeq project. *Genet Med* 2012; 14: 393–398.
4. Lunshof JE, Bobe J, Aach J *et al*: Personal genomes in progress: from the Human Genome Project to the Personal Genome Project. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12: 47–60.
5. Next steps in the sequence. The implications of whole genome sequencing for health in the UK. Wright C, Burton H, Hall A, Moorthie S, Pokorska-Bocci A, Sagoo G, Sanderson S, Skinner R. PHG Foundation (2011).
6. Green ED, Guyer MS. National Human Genome Research Institute. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. *Nature.* 2011; 470:204–213.
7. SCMP. China approves DNA-sequencing devices to detect genetic defects in unborn babies (<http://www.scmp.com/news/china/article/1545648/china-approves-dna-sequencing-devices-detect-babies-birth-defects>)
8. Berland LL, Silverman SG, Gore RM, Mayo-Smith WW, Megibow AJ, Yee J, Brink JA, Baker ME, Federle MP, Foley WD, Francis IR, Herts BR, Israel GM, Krinsky G, Platt JF, Shuman WP, Taylor AJ. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. *J Am Coll Radiol.* 2010 Oct;7(10):754-73.
9. Christenhusz GM, Devriendt K, Dierickx K. To tell or not to tell? A systematic review of ethical reflections on incidental findings arising in genetics contexts. *Eur J Hum Genet.* 2013 Mar;21(3):248-55.
10. Lohn Z, Adam S, Birch PH, Friedman JM. Incidental findings from clinical genome-wide sequencing: a review. *J Genet Couns.* 2014 Aug;23(4):463-73.
11. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, McGuire AL, Nussbaum RL, O'Daniel JM, Ormond KE, Rehm HL, Watson MS, Williams MS, Biesecker LG; American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med.* 2013 Jul;15(7):565-74.
12. Burke W, Antommaria AH, Bennett R, Botkin J, Clayton EW, Henderson GE, Holm IA, Jarvik GP, Khoury MJ, Knoppers BM, Press NA, Ross LF, Rothstein MA, Saal H, Uhlmann WR, Wilfond B, Wolf SM, Zimmern R. Recommendations for returning genomic incidental findings? We need to talk! *Genet Med.* 2013 Nov;15(11):854-9.
13. Allyse M, Michie M. Not-so-incidental findings: the ACMG recommendations on the reporting of incidental findings in clinical whole genome and whole exome sequencing. *Trends Biotechnol.* 2013 Aug;31(8):439-41.

14. Green RC, Berg JS, Grody WW, Kalia SS, Korf BR, Martin CL, McGuire AL, Nussbaum RL, O'Daniel JM, Ormond KE, Rehm HL, Watson MS, Williams MS, Biesecker LG; American College of Medical Genetics and Genomics. ACMG recommendations for reporting of incidental findings in clinical exome and genome sequencing. *Genet Med*. 2013 Jul;15(7):565-74.
15. Smith LA, Douglas J, Braxton AA, Kramer K. Reporting Incidental Findings in Clinical Whole Exome Sequencing: Incorporation of the 2013 ACMG Recommendations into Current Practices of Genetic Counseling. *J Genet Couns*. 2014 Nov 18.
16. ACMG Releases Member Survey Results on Secondary Findings and Reinforces Earlier Recommendations in New Policy Statement on Secondary Findings.
17. Joint Committee on Medical Genetics. Consent and confidentiality in clinical genetic practice: Guidance on genetic testing and sharing genetic information. September 2011.
18. Middleton A, Patch C, Wiggins J, Barnes K, Crawford G, Benjamin C, Bruce A; Association of Genetic Nurses and Counsellors in United Kingdom and Ireland. Position statement on opportunistic genomic screening from the Association of Genetic Nurses and Counsellors (UK and Ireland). *Eur J Hum Genet*. 2014 Aug;22(8):955-6.
19. The Presidential Commission for the Study of Bioethical Issues, Bioethics Commission on Incidental Findings: Anticipate and Communicate Dec 2013.
20. The Association for Molecular Pathology 2014. Reporting Incidental Findings in Genomic Scale Clinical Sequencing—A Clinical Laboratory Perspective.
21. van El CG, Cornel MC, Borry P, Hastings RJ, Fellmann F, Hodgson SV, Howard HC, Cambon-Thomsen A, Knoppers BM, Meijers-Heijboer H, Scheffer H, Tranebjaerg L, Dondorp W, de Wert GM; ESHG Public and Professional Policy Committee. Whole-genome sequencing in health care: recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur J Hum Genet*. 2013 Jun;21(6):580-4.
22. Joint Report by Representatives of Research Imaging Centres, Professional Societies, Regulatory Bodies, Funding Organisations, Royal Colleges involved in Research imaging and Patient Organisations in the UK 2010. Management of incidental findings detected during research imaging.
23. The Royal College of Pathologists of Australasia (RCPA) 2014. Implementation of Massively Parallel Sequencing.
24. The Human Genetics Society of Australasia 2013. HGSA Commentary on ACMG Recommendations.
25. The PHG Foundation project 2011. Next steps in the sequence The implications of whole genome sequencing for health in the UK.